



⑩ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 31 057 A 1**

⑤ Int. Cl. 7:
A 61 K 35/78
A 61 K 9/48

②① Aktenzeichen: 101 31 057.9
②② Anmeldetag: 29. 6. 2001
④③ Offenlegungstag: 23. 1. 2003

DE 101 31 057 A 1

⑦① Anmelder:
Shandong Luya Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai
City, Shandong, CN

⑦④ Vertreter:
Kahlhöfer - Neumann - Herzog - Fiesser,
Patentanwälte, 40210 Düsseldorf

⑦② Erfinder:
Liu, Ke, Yantai, Shandong, CN; Li, Guisheng, Yantai,
Shandong, CN; Ma, Chengjun, Yantai, Shandong,
CN

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ **Weiche, Angelikaöl enthaltende Gelkapsel und deren Herstellung**

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft eine weiche, etherische Angelikaöl enthaltende Gelkapsel, die Kapselmateriale und medizinisches Öl umfasst, wobei das medizinische Öl etherisches Angelikaöl und Pflanzenöl mit einem Gewichtsverhältnis von 1 : 0-30 umfasst. Das Kapselmateriale umfasst Gelatine, Glycerin, Wasser und Fe₂O₃. Von diesen wird etherisches Angelikaöl vorzugsweise mit dem Verfahren der superkritischen CO₂-Extraktion hergestellt. Die weiche, etherische Angelikaöl enthaltende Gelkapsel enthält Ligustilid als aktiver Hauptbestandteil mit einer maximalen Begrenzung.

DE 101 31 057 A 1

Beschreibung

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Dosierungsform von etherischem Angelikaöl (weiche etherisches Angelikaöl enthaltende Kapsel) und deren Herstellung.
- 5 [0002] Zur Zeit ist die Dosierungsform für etherisches Angelikaöl unter dem chinesischen Namen Fu Tong Ning, einer Art getropfter Pille, verfügbar, die im "Arzneimittel Standard WS3-B-3191-98" des Ministeriums für Öffentliche Gesundheitspflege PRC aufgenommen wurde. Unter diesen wurde als Standard etherisches Angelikaöl als aktiver Bestandteil in "Lokaler Standard der Gansu Provinz (GWYZZ (85) Nr. 584)", und der medizinische Grundstoff Angelica sinensis wurde im "Amtlichen Arzneibuch der Volksrepublik China", Ausgabe 1995, 1. Teil aufgenommen. Das Verfahren zur
- 10 Herstellung dieser getropften Pille ist wie folgt: Etherisches Angelikaöl wird in ein Flüssigkeitsgemisch aus Polyethylenglykol 6000 (geschmolzen bei 100–110°C) und Stearinsäure gegossen und wird dann homogen vermischt und mit Hilfe des Verfahrens des Abtropfens und gesamten Beschichtens zubereitet. Auf diese Weise ist das Produkt hergestellt. Das zur Herstellung der Fu Tong Ning-getropfte Pille verwendete etherische Angelikaöl wird aus dem Rohstoff (chinesische Angelikawurzel) mit Hilfe von Dampfdestillation extrahiert. Die moderne Arzneimittelforschung hat bewiesen,
- 15 dass die Wirkung von etherischem Angelikaöl in einer Zweiwegeregulierung auf die glatte Muskulatur des Uterus besteht. Weitere Studien erforschten, dass der Hauptinhaltsstoff in etherischem Angelikaöl Ligustilid ist, das eine stärkere anticholinergische Wirkung hat. Ligustilid kann jedoch leicht isomerisieren, und die therapeutischen Effekte des Heilmittels werden durch Deaktivierung beeinflusst, die aufgrund der teilweisen Isomerisierung von Ligustilid unter der Einwirkung hoher Temperaturen auftritt. So wird selbst im Falle der ursprünglichen getropften Pille die Zubereitung von etherischem Angelikaöl unter hohen Temperaturen (100–110°C) durchgeführt. Dies führt sicherlich zur Isomerisierung von Ligustilid als aktive Komponente, und der therapeutische Effekt des Heilmittels wird letztendlich beeinflusst.
- 20 [0003] Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, die bestehenden Nachteile der getropften Pille von etherischem Angelikaöl gemäß dem Stand der Technik zu überwinden, indem eine weiche Gelkapsel mit neuer Dosierungsform für etherisches Angelikaöl untersucht und entwickelt wird.
- 25 [0004] Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer weichen Gelkapsel mit neuer Dosierungsform für etherisches Angelikaöl.
- [0005] Die weiche Gelkapsel aus etherischem Angelikaöl gemäß der vorliegenden Erfindung besteht aus Kapselmateri-
 al und Öl mit medizinischer Flüssigkeit, wobei das Öl mit medizinischer Flüssigkeit aus etherischem Angelikaöl und Pflanzenöl als Verdünnungsmittel besteht. Das Gewichtsverhältnis der beiden Ölsorten beträgt 1 : 0–30 (vorzugsweise
- 30 1 : 2–20; besonders bevorzugt 1 : 7–10; am meisten bevorzugt 1 : 9). Von diesen kann etherisches Angelikaöl durch Einsatz von Dampfdestillation gewonnen werden, auf die eine Extraktion folgt, oder auch durch superkritische CO₂-Flu-
 idextraktion. In der vorliegenden Erfindung wird etherisches Angelikaöl bevorzugt mit Hilfe der superkritischen CO₂-Ex-
 traktion gewonnen. Wenn diese Methode zur Extraktion von etherischem Angelikaöl eingesetzt wird, sind die Arbeits-
 bedingungen wie folgt: Druck: 15–35 MPa, Temperatur: 30–55°C, Extraktionszeit: 2–20 Stunden, CO₂-Strom: 1–10 Li-
 35 ter/kg von Angelica sinensis pro Stunde. Die optimierten Bedingungen für die Extraktion sind wie folgt: Druck:
 20–30 MPa, Temperatur: 35–50°C, Dauer der Extraktion: 5–8 Stunden, CO₂-Strom: 2–6 Liter/kg Angelica sinensis pro
 Stunde. Das Pflanzenöl kann ein Öl sein, das aus der Gruppe ausgewählt wird bestehend aus Sesamöl, Erdnussöl, Maisöl,
 Bohnenöl, Mandelöl, Pfirsichkernöl, Baumwollsaamenöl, Sonnenblumenkernöl, Rizinusöl und Olivenöl, insbesondere
 Sesamöl, Erdnussöl, Maisöl, Bohnenöl und Olivenöl, wobei Maisöl das beste ist.
- 40 [0006] Das Kapselmateri-
 al besteht aus gummiartigem Material, Fließmittel, Wasser und Additiven. Von diesen kann
 das gummiartige Material Gelatine oder Gummi arabicum oder eine Mischung davon sein, wobei Gelatine das bevor-
 zugte Material ist. Unter diesen ist die Gelfestigkeit von Gelatine im allgemeinen im Bereich von 150–250 "brumk" und
 der Viskositätsbereich liegt bei 25–45 mPas. Das Fließmittel kann Glycerin, Sorbitol oder eine Mischung davon sein.
 45 Von diesen ist Glycerin bevorzugt. Additive können ein Antiseptikum wie eine Mischung aus Methyl-p-hydroxybenzoat
 (1,6%) und Propyl-p-hydroxybenzoat (0,04%) sein. Wenn die Gelatine als Gelmateri-
 al ausgewählt wird, ist das Ge-
 wichtsverhältnis von getrockneter Gelatinesubstanz und Fließmittel 1,4–0,6 und das von Wasser und getrockneter Gela-
 tine 1 : 0,7–1,4. Ein zusätzliches Mittel kann ein Lichtschutzmittel wie Fe₂O₃-, TiO₂-Pigment, vorzugsweise Fe₂O₃, sein.
 Unter diesen beträgt die Menge von Fe₂O₃ 0,0075–0,75 mg/kg Gelatine.
- 50 [0007] Die weiche Gelkapsel der vorliegenden Erfindung kann durch Einsatz eines herkömmlichen Herstellungsver-
 fahrens für weiche Gelkapseln gefertigt werden, zum Beispiel durch Handformverfahren, Rotationsformverfahren oder
 Tropfverfahren. Im allgemeinen wird vorzugsweise das Pressverfahren wie das Rotationsformverfahren ausgewählt.
 Wenn das autorotative Kapselpressen eingesetzt wird, wird die Temperatur auf 40–50°C geregelt, damit jede Kapsel 10 g
 etherisches Angelikaöl enthält.
- 55 [0008] Die weiche Gelkapsel als neue Dosierungsform für etherisches Angelikaöl der vorliegenden Erfindung hat die
 Nachteile der herkömmlichen Dosierungsform von etherischem Angelikaöl als getropfte Pille beseitigt, da ein wichtiger
 Inhaltsstoff in etherischem Angelikaöl Ligustilid ist, das bei einer hohen Umgebungstemperatur (wie zum Beispiel
 100°C) leicht isomerisieren kann, und somit nimmt der Gehalt von etherischem Angelikaöl ab. Der Gehalt von Ligustilid
 in etherischem Angelikaöl bleibt jedoch relativ stabil bei Raumtemperatur von 20°C (siehe auch in Detail Beispiel 1).
 Die Tatsache, dass etherisches Angelikaöl in getropften Pillen durch Rühren und Auflösen einer Mischung aus komplett
 60 geschmolzenem (100–110°C) Polyethylenglykol 6000 und Stearinsäure zugefügt wird, bewirkt eine erhebliche Ab-
 nahme des Ligustilidgehalts in dem etherischen Angelikaöl. Demzufolge wird die weiche Gelkapsel bei einer Tempera-
 tur von 40–50°C durch Pressverfahren gefertigt, und der Anteil an Ligustilid in etherischem Angelikaöl bleibt dadurch
 im wesentlichen erhalten.
- [0009] Weiterhin wird durch die vorliegende Erfindung nicht nur der Abbau von Ligustilid in etherischem Angelikaöl
 65 vermieden, indem die Dosierungsform von etherischem Angelikaöl geändert wird, aber es wird auch ein etherisches An-
 gelikaöl mit höherem Ligustilidgehalt dadurch erhalten, dass die Extraktion von Angelikaöl verbessert wird, indem eine
 superkritische CO₂-Extraktion unter niedrigen Temperaturbedingungen durchgeführt wird. Im Stand der Technik wird
 etherisches Angelikaöl mit Hilfe des traditionellen Verfahrens der Dampfdestillation extrahiert. Dieses Verfahren führt

zu Schwierigkeiten, indem der Gehalt an Ligustilid in etherischem Angelikaöl aufgrund der Instabilität von Ligustilid gegenüber Hitze reduziert wird. Beim Vergleich zwischen der Dampfdestillation und der superkritischen CO₂-Extraktion mit Hilfe von GC-MS-Analyse wurde entdeckt, dass die chemische Zusammensetzung flüchtiger Komponenten von etherischem Angelikaöl, die durch die oben genannten beiden Extraktionsverfahren gewonnen wurden, grundsätzlich gleich ist, jedoch erhöht sich jeweils der Gehalt von (Z)-Ligustilid von 53,99% auf 74,54% und der von (E)-Ligustilid von 3,18% auf 9,11% (siehe auch Beispiel 2). 5

[0010] Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorliegende neue Dosierungsform (weiche, etherisches Angelikaöl enthaltende Gelkapsel) die Nachteile der herkömmlichen getropften Pille in vielerlei Hinsicht beseitigt, insbesondere hinsichtlich des Verlustes an Ligustilid, einer aktiven Komponente von etherischem Angelikaöl. 10

Experimentelles Beispiel 1

Einfluss der Temperatur auf den Gehalt von Ligustilid in etherischem Angelikaöl

1.1 Gerät und Reagenzien 15

[0011] Gaschromatograph (Shimadzu GC-14B), Diethylphthalat (Shangai First Reagents Factory, Reinheit: 99,7%, durch Gaschromatographie getestet mit Flächennormalisierungsverfahren, etherisches Angelikaöl (991007)).

1.2 Experimentelles Verfahren 20

[0012] Testgruppe: Fünf Anteile von etherischem Angelikaöl (jeweils 30 µl) werden getrennt in fünf verschließbare 7-ml-Gefäße, die mit 0, 1, 2, 3 und 4 nummeriert sind und genau gewogen und verschlossen wurden, eingebracht. Die Gefäße werden in einen Ofen überführt (100°C), und die Proben werden nach jeweils 0, 1, 2, 3 und 4 Stunden aus dem Ofen herausgenommen. Als interner Standard werden etwa 16 µl Diethylphthalat zugefügt. Anschließend werden die Proben genau gewogen und zusätzlich mit ca. 1 ml Ethylalkohol verdünnt. Gemäß dem Verfahren im Punkt (Reinheitstest) unter "Protokoll und Anmerkungen zum Qualitätsstandard für etherisches Angelikaöl" wird der Gehalt von Ligustilid bestimmt. 25

[0013] Kontrollgruppe: Fünf Anteile von etherischem Angelikaöl (jeweils 30 µl) werden getrennt in fünf verschließbare 7-ml-Gefäße, eingebracht, die mit 0', 1', 2', 3' und 4' nummeriert, genau gewogen und verschlossen wurden. Die Gefäße werden bei Raumtemperatur von 20°C beiseite gestellt und nach jeweils 0, 1, 2, 3 und 4 Stunden werden als interner Standard 16 µl Diethylphthalat zugefügt. Sie werden genau gewogen und zusätzlich mit 1 ml Ethylalkohol verdünnt. Gemäß dem Verfahren im Punkt (Reinheitstest) unter "Protokoll und Anmerkungen zum Qualitätsstandard für etherisches Angelikaöl" wird der Gehalt von Ligustilid bestimmt. 30

1.3 Experimentelle Ergebnisse 35

[0014] Die experimentellen Ergebnisse zeigen, dass der Gehalt von Ligustilid in etherischem Angelikaöl allmählich abnimmt, wenn sich etherisches Angelikaöl bei einer Temperatur von 100°C befindet, während der Gehalt von Ligustilid bei Raumtemperatur (20°C) relativ stabil ist. In der nachfolgenden Tabelle 1 wird das Ergebnis gezeigt. 40

Tabelle 1

Veränderung des Gehalts von Ligustilid bei höherer Temperatur (100°C) und bei Raumtemperatur (20°C)

| Bedingungen | Zeit zur Bestimmung (Stunden) | Gehalt von Ligustilid (%) |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Höhere Temperatur (100°C) | 0 | 55,50 |
| | 1 | 41,89 |
| | 2 | 32,74 |
| | 3 | 21,89 |
| | 4 | 12,00 |
| Raumtemperatur (20°C) | 0 | 55,50 |
| | 1 | 56,01 |
| | 2 | 56,66 |
| | 3 | 55,78 |
| | 4 | 55,39 |

Experimentelles Beispiel 2

GC-MS-Analyse von etherischem Angelikaöl, das durch verschiedene Extraktionen erhalten wurde

Material

[0015] Roharznei aus chinesischem Angelika, die im Dezember 1998 vom Ausgabezentrum für Roharzneien, Min County, Gansu Provinz, China, erhalten wurde. Die Qualitätsuntersuchung entspricht dem Arzneistandard, der durch "Amtliches Arzneibuch der Volksrepublik China" vorgegeben ist.

Verfahren

[0016] Die Bedingungen für die GC-MS sind wie folgt: 25 m × 0,2 mm, 5% Phenylpolysiloxan (HP-5)-chromatographische Säule. Die Temperatur der Säule beträgt 80°C und wird dann mit einer Geschwindigkeit von 3°C/min auf 250°C erhöht und 10 min lang gehalten. Helium-Gas wird mit einer Geschwindigkeit von 0,96 ml/min eingeleitet, und die Temperatur der Verdampfungskammer beträgt 230°C.

[0017] Die Bedingungen für die Massenspektroskopie sind wie folgt: Die Temperatur der Ionenquelle und der Übertragungsleitung weisen jeweils 200°C beziehungsweise 260°C auf. Ionisierungsform: B1, Ionisierungspotential: 70 eV, Ionisationsstrom: 0,22 A, Ionenquellendruck: $2,67 \times 10^{-5}$ Pa und Massenscannbereich: 40–350 atomare Masseneinheiten.

[0018] Die Bedingungen für die superkritische CO₂-Extraktion sind wie folgt: Druck: 25 MPa, Temperatur: 40°C, Extraktionszeit 6 Stunden und CO₂-Strom: 2 l/kg Angelica sinensis pro Stunde.

[0019] Zur Extraktion wird eine Dampfdestillation gemäß dem in dem Chinesischen Amtlichen Arzneibuch beschriebenen Verfahren durchgeführt, bis kein undestilliertes Öl mehr gefunden wird. Tabelle 2 führt die chemischen Bestandteile und deren Gehalt in Prozent in etherischem Angelikaöl auf.

Tabelle 2

Chemische Bestandteile und entsprechender Gehalt in Prozent in etherischem Angelikaöl, das mit Hilfe verschiedener Extraktionsverfahren gewonnen wurde

| Name oder Formel | Superkritische Extraktion | | Dampfdestillation | |
|------------------|---------------------------|------------|----------------------|------------|
| | Retention Zeit (min) | Gehalt (%) | Retention Zeit (min) | Gehalt (%) |
| (Z)-Ligustilid | 27,33 | 74,54 | 27,19 | 53,99 |
| (E)-Ligustilid | 28,58 | 9,11 | 28,45 | 3,18 |

[0020] Die experimentellen Ergebnisse zeigen, dass die chemischen Zusammensetzungen von flüchtigem Angelikaöl aus zwei Extraktionsverfahren grundsätzlich gleich sind, jedoch ist der Gehalt von Ligustilid in durch Einsatz des superkritischen CO₂-Extraktionsverfahrens gewonnenen etherischem Angelikaöl, wesentlich höher als das, welches durch Dampfdestillationsverfahren erhalten wurde.

Experimentelles Beispiel 3

Vergleich der Stabilität von durch Dampfdestillation und durch superkritische CO₂-Extraktion extrahiertem etherischem Öl von *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels

1. Material und Geräte

[0021] *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, erworben im Mai 2000 vom Min Distrikt der Gansu Provinz. 51 HA121-50-06 Superkritisches Gerät, Herstellung: China, HP 6890 GC-MS System, Herstellung durch American Hp Co.

2. Verfahren und Ergebnisse

[0022] Extraktion der etherischen Öle von *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels durch Dampfdestillation: *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 100 g, gemahlen, durch ein Nr. 3-Sieb geseibt, Bestimmung der etherischen Öle gemäß dem Chinesischen Arzneibuch (2000) Anhang XD, 10 h lang kontinuierlich destilliert, danach Gewinnung der etherischen Öle.

[0023] Extraktion der etherischen Öle von *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels durch superkritische CO₂-Extraktion: Einbringen von *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels (500 g) in ein Extraktionsgefäß, die Extraktionsbedingungen sind wie folgt: Druck: 25 MPa, Temperatur 40°C, Volumen des CO₂-Stroms: 2 l/kg *angelica* pro Stunde, vierstündige Extraktion.

Bedingungen der GC-MS

[0024] 5% Phenylpolysiloxan (HP-5) Kapillarsäule, 25 cm lang, Innendurchmesser: 0,2 mm Breite, Temperatur: 80–240°C, gradueller Anstieg der Temperatur um 3°C/min, Helium-Gas: 0,96 ml/min, Durchflussverhältnis: 30 : 1, Spritztemperatur: 280°C, Ionisierungsform: E1, Ionisierungspotential: 70 eV, Ionisierungsformtemperatur: 200°C, Grenzflächentemperatur: 260°C, erhöhte Spannung: 1,4 kV, Massenscanbereich: 40–550.

[0025] Verfahren zur Bestimmung der Stabilität von etherischen Ölen von *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels.

[0026] Lagern der etherischen Öle von *Angelica sinensis* (Oliv.) im Kühlschrank bei 4°C und Bestimmung zum Zeitpunkt 0 und nach sechs Monaten. Die experimentellen Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Stabilitätsvergleich der etherischen Öle von *Angelica sinensis* (Oliv.)

| Peak Nr. | Zusammensetzung | Gehalt (%) | | | |
|----------|-----------------|------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------|----------|
| | | Angelikaöl durch Dampfdestillation | | Angelikaöl durch superkritische CO ₂ -Extraktion | |
| | | Zeitpunkt 0 | 6. Monat | Zeitpunkt 0 | 6. Monat |
| 21 | (Z)-Ligustilid | 53,99 | 40,10 | 74,54 | 74,11 |
| 22 | (E)-Ligustilid | 3,18 | 2,30 | 9,03 | 8,35 |

3. Ergebnis

[0027] Die Hauptzusammensetzung und die effektive Zusammensetzung der ätherischen Öle von *Angelica sinensis* (Oliv.) ist Ligustilid. Somit ist Ligustilid der wichtigste Indikator zur Bewertung der Qualität von ätherischen Ölen von *Angelica sinensis* (Oliv.). Die durch Dampfdestillation extrahierten ätherischen Öle von *Angelica sinensis* (Oliv.) sind bei viermonatiger Lagerung im Kühlschrank bei 4°C instabil, wobei Ligustilid von 53,39% auf 40,10% abnimmt, während die durch superkritische CO₂-Extraktion extrahierten ätherischen Öle von *Angelica sinensis* (Oliv.) sich weder im Gehalt noch in ihren Zusammensetzungen verändern.

Experimentelles Beispiel 4

Die Wirkung von Ligustilid auf Kontraktionen von aus Ratten isolierten Uteri

1. Material

1.1 Mittel

Ligustilid (Gew.-%: 97,5%), erworben bei Shandong luye, Pharmaceutical Co., Ltd., aufgelöst in 1% Tween-80, bevor es zur Zubereitung der graduellen Konzentration eingesetzt wird.

Extroben Spritzlösung: 2 mg/ml, Zulassungs-Nr.: Hu Wi Yao Zhun Zi (1995) 009003, Charge Nr. 981202, Shanghai Nr. 9 Pharmaceutical Co.

1.2 Rockwell-Lösung (mmol/l): NaCl: 154, KCl: 5,6, CaCl₂: 2,1, NaHCO₃: 2,4, Glucose: 5,0.

1.3 Geräte

Powerlab/8sp AD-Instruments, Australien

1.4 Versuchstiere

Wistar Mäuse, weiblich, Gewichtsbereich 221 ± 53 g, erworben bei Tierfütterungsanstalt von Shandong Engineering Forschungszentrum für natürliche Wirkstoffe.

2. Material und Ergebnisse

Die Tiere werden zufällig in zwei Gruppen geteilt, eine Tween-80-Kontrollgruppe und eine Ligustilidgruppe (GBNZ). Die gesunden und nicht trächtigen Mäuse nehmen am Experiment teil. Zur Erhöhung der Sensibilität der Uteruskontraktion bezüglich des Mittels bekommen die Mäuse eine Spritze mit Extrobenlösung durch eine Injektion in die Celiac-Arterie 24–48 Stunden vor dem Experiment. Dann wird den Mäusen auf den Kopf geschlagen, die Mäuse sind betäubt, der Unterleib wird geöffnet, der Uterus wird sofort herausgenommen und in die mit dem Gasgemisch (95% O₂ + 5% CO₂) gesättigte Rockwell-Lösung eingebracht. Das umgebende Bindegewebe und das Fettgewebe wird entfernt, anschließend werden die Versuchsproben von etwa 1,5–2 cm Länge hergestellt, die Proben werden in ein anderes Becherglas überführt, das mit Gasgemisch gesättigte Rockwell-Lösung enthält, 15 Stunden im Kühlschrank bei 4°C stehen gelassen, die Probe wird entnommen und ein Ende in der Probenplatte befestigt und das befestigte Ende in eine 10 ml Rockwell-Lösung enthaltende Wanne eingebracht, das andere Ende wird mit dem Muskelkraftsensor verbunden. Die Wassertemperatur wird bei 31 ± 0,5°C durch ein Wasserbad gehalten, das Gasgemisch wird mit einer Geschwindigkeit von 60–80 Blasen/min hindurchgeleitet, die Probe ist mit 2 g bestückt, es wird für zwei Stunden ein Gleichgewicht eingestellt. Die Anreicherungsverabreichung erfolgt basierend auf der Konzentration von zweimal der Endkonzentration der Wanne, der Intervall der Verabreichung beträgt 10 min. Die Ergebnisse werden durch Aufnahme der Uteruskontraktion auf Power Lab/8sp erfasst. Die experimentellen Ergebnisse sind in den Tabellen 4–6 zu sehen und zeigen, dass Ligustilid deutlich die Kontraktion von isolierten Mäuseuteri hemmt und dass die Hemmung dosisabhängig ist, wohingegen Tween-80 keine Wirkung hat.

Tabelle 4

Die Wirkung von Ligustilid auf die Kontraktionsfrequenz von isoliertem Mausuterus (X ± SD, n = 10–13)

| Konzentration (mg/100 ml) | Kontraktionsfrequenz (Häufigkeit/10 min) | |
|------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|
| | Tween-80 | Ligustilid |
| Kontrollgruppe | 5,72 ± 0,44 | 4,93 ± 1,17 |
| 1 | 5,67 ± 0,56 | 4,33 ± 1,41 |
| 2 | 5,55 ± 0,81 | 3,16 ± 1,12 ** |
| 4 | 5,55 ± 0,54 | 2,33 ± 1,46 *** |

Tabelle 5

Die Wirkung von Ligustilid auf den Kontraktionsbereich von isoliertem Mausuterus ($X \pm SD$, $n = 10-13$)

| Konzentration (mg/100 ml) | Kontraktionsbereich (g) | |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Tween-80 | Ligustilid |
| Kontrollgruppe | $3,70 \pm 1,12$ | $3,50 \pm 1,40$ |
| 1 | $3,79 \pm 1,20$ | $3,41 \pm 1,39$ |
| 2 | $3,85 \pm 1,21$ | $2,63 \pm 1,11^{**}$ |
| 4 | $3,62 \pm 0,94$ | $1,36 \pm 0,65^{***}$ |

Tabelle 6

Die Ligustilidwirkung auf die Funktionsintensität von isoliertem Mausuterus ($X \pm SD$, $n = 10$)

| Konzentration (mg/100 ml) | Funktionsintensität des Uterus (g/Zeit) | |
|------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|
| | Tween-80 | Ligustilid |
| Kontrollgruppe | $20,87 \pm 5,10$ | $16,87 \pm 7,23$ |
| 1 | $21,09 \pm 5,45$ | $14,65 \pm 8,63$ |
| 2 | $21,53 \pm 8,19$ | $8,05 \pm 3,86^{**}$ |
| 4 | $20,06 \pm 5,27$ | $2,99 \pm 2,10^{***}$ |

****** $p < 0,01$ ******* $p < 0,001$ verglichene Kontrollgruppe

Ergebnisse

[0028] Ligustilid kann den isolierten Mausuterus hemmen, und die Hemmung ist abhängig von der Dosis.

Beispiele

Beispiel 1

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

a) Zubereitung von etherischem Angelikaöl:

Das gesamte flüchtige Öl wird aus Angelika Kräuterteilen durch Dampfdestillation erhalten.

b) Gelatineflüssigkeit:

Gelatine: 100 g, Glycerin: 30 g und Wasser: 130 g. Eine geeignete Wassermenge wird in die Gelatine eingebracht, die das Wasser unter Quellung absorbiert. Anschließend werden Glycerin und Restwasser in einen Abkochtopf eingebracht, auf 70–80°C erhitzt und homogen vermischt. Die quellende Gelatine wird unter Rühren hinzugefügt, geschmolzen und 1–2 Stunden warmgehalten. Die erhaltene Mischung wird für eine gewisse Zeit stehen gelassen, der Schaum schwimmt an der Oberfläche und muss abgeschöpft werden. Nach der Filtration durch ein Stück weißes, sauberes Tuch werden 0,0075 mg Fe_2O_3 -Pulver hinzugefügt und homogen vermischt. Das Produkt wird warmgehalten und ist gebrauchsfertig. Die Viskosität der hergestellten Gelatineflüssigkeit beträgt im allgemeinen 2,8–3,2 Grad.

c) Zubereitung von medizinischem Öl:

10 g etherisches Angelikaöl und 90 g klares Maisöl werden ausreichend und homogen gerührt. Das Produkt ist gebrauchsfertig.

d) Das Pressen der weichen Gelkapsel:

Die auf oben genannte Weise erhaltene Gelatineflüssigkeit und das etherische Angelikaöl werden in einen automatischen rotierenden Walzenstuhl für Kapseln eingebracht, und die Temperatur wird auf 40–50°C geregelt. Jede gepresste Gelkapsel enthält 100 mg medizinisches Öl.

Beispiel 2

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

[0029] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 1, außer, dass kein Pflanzenöl während des Zubereitungs Vorgangs des medizinischen Öls hinzugefügt wird. Am Ende enthält jede weiche Gelkapsel 10 mg medizinisches Öl.

Beispiel 3

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 5 [0030] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 1, außer, dass etherisches Angelikaöl durch Einsatz des folgenden Verfahrens hergestellt wird:
 120 kg Kräuterteile von Angelica sinensis werden in eine 600 l-superkritische-Extraktionsvorrichtung für superkritische CO₂-Extraktion eingebracht. Während der Extraktion sind die Verfahrensbedingungen wie folgt: Druck: 25 MPa, Temperatur: 40°C, Dauer: 6 Stunden und CO₂-Strom: 2 l/kg Angelica pro Stunde. Der Extrakt wird filtriert und das Filtrat
 10 wird verworfen. Eine Ölschicht wird schließlich erhalten.

Beispiel 4

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 15 [0031] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 2, außer, dass etherisches Angelikaöl durch Einsatz des folgenden Verfahrens hergestellt wird: 120 kg Kräuterteile von Angelica sinensis werden in eine 600 l-superkritische-Extraktionsvorrichtung für superkritische CO₂-Extraktion eingebracht. Während der Extraktion sind die Verfahrensbedingungen wie folgt: Druck: 30 MPa, Temperatur: 40°C, Dauer: 7 Stunden und CO₂-Strom: 4 l/kg Angelica pro
 20 Stunde. Der Extrakt wird filtriert und das Filtrat wird verworfen. Eine Ölschicht wird schließlich erhalten.

Beispiel 5

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 25 [0032] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 1, außer, dass 20 g etherisches Angelikaöl und 80 g klares Bohnenöl eingesetzt werden. Die erhaltene Ölmischung wird ausreichend gerührt und erhalten. Schließlich enthält ein jede gepresste weiche Gelkapsel 50 mg medizinisches Öl.

Beispiel 6

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 30 [0033] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 1, außer, dass 5 g etherisches Angelikaöl und 95 g klares Erdnussöl eingesetzt werden. Die erhaltene Ölmischung wird ausreichend gerührt. Schließlich enthält ein jede gepresste weiche Gelkapsel 200 mg medizinisches Öl.

Beispiel 7

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 40 [0034] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 1, außer, dass 4 g etherisches Angelikaöl und 96 g klares Erdnussöl eingesetzt werden. Die erhaltene Ölmischung wird ausreichend gerührt. Schließlich enthält ein jede gepresste weiche Gelkapsel 250 mg medizinisches Öl.

Beispiel 8

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 50 [0035] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 3, außer, dass 5 g etherisches Angelikaöl und 50 g klares Maisöl eingesetzt werden. Die erhaltene Ölmischung wird ausreichend gerührt. Schließlich enthält ein jede gepresste weiche Gelkapsel 110 mg medizinisches Öl.

Beispiel 9

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 55 [0036] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 3, außer, dass 5 g etherisches Angelikaöl und 150 g klares Maisöl eingesetzt werden. Die erhaltene Ölmischung wird ausreichend gerührt. Schließlich enthält ein jede gepresste weiche Gelkapsel 310 mg medizinisches Öl.

Beispiel 10

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

- 65 [0037] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 3, außer, dass 5 g etherisches Angelikaöl und 100 g klares Maisöl eingesetzt werden. Die erhaltene Ölmischung wird ausreichend gerührt. Schließlich enthält ein jede gepresste weiche Gelkapsel 210 mg medizinisches Öl.

Zubereitung einer weichen, etherisches Angelikaöl enthaltenden Gelkapsel

[0038] Das Verfahren ist grundsätzlich identisch mit dem von Beispiel 3, außer, dass 10 g etherisches Angelikaöl und 70 g klares Maisöl eingesetzt werden. Die erhaltene Ölmischung wird ausreichend gerührt. Schließlich enthält ein jede gepresste weiche Gelkapsel 80 mg medizinisches Öl. 5

Patentansprüche

1. Eine weiche Gelkapsel enthaltend etherisches Angelikaöl, **dadurch gekennzeichnet**, dass die weiche Gelkapsel Kapselmateriale und medizinisches Öl umfasst, wobei das medizinische Öl etherisches Angelikaöl und pflanzliches Öl in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 0–30 umfasst. 10
2. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 1, wobei das Gewichtsverhältnis von etherischem Angelikaöl zu pflanzlichem Öl 1 : 2–20 beträgt. 15
3. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 2, wobei das Gewichtsverhältnis von etherischem Angelikaöl zu pflanzlichem Öl 1 : 7–10 beträgt.
4. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 3, wobei das Gewichtsverhältnis von etherischem Angelikaöl zu pflanzlichem Öl 1 : 9 beträgt.
5. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 1, wobei das pflanzliche Öl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sesamöl, Erdnussöl, Maisöl, Bohnenöl, Mandelöl, Pfirsichkernöl, Baumwollsaamenöl, Sonnenblumenkernöl, Rizinusöl oder Olivenöl. 20
6. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 5, wobei das pflanzliche Öl ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sesamöl, Erdnussöl, Maisöl, Bohnenöl oder Olivenöl.
7. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 1, wobei das etherische Angelikaöl mit Hilfe von Dampfdestillation oder superkritischer CO₂-Extraktion hergestellt wird. 25
8. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 7, wobei das etherische Angelikaöl durch superkritische CO₂-Extraktion hergestellt wird.
9. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 8, wobei die Bedingungen für die superkritische CO₂-Extraktion wie folgt sind: Druck: 15–35 MPa, Temperatur: 30–55°C, Extraktionszeit: 2–20 Stunden und CO₂-Strom: 1–10 l/kg Angelica pro Stunde. 30
10. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 9, wobei die Bedingungen der superkritischen CO₂-Extraktion wie folgt sind: Druck: 20–30 MPa, Temperatur: 35–50°C, Extraktionszeit: 5–8 Stunden und der CO₂-Strom: 2–6 l/kg Angelica pro Stunde.
11. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 1, wobei die Kapselstoffe Gel oder Gummi, Fließmittel, Wasser und Additive umfassen. 35
12. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 11, wobei der Gummistoff aus Gelatine oder Gummi arabicum oder deren Mischung ausgewählt wird.
13. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 11, wobei das Fließmittel aus Glycerin oder Sorbitol oder deren Mischung ausgewählt ist. 40
14. Weiche Gelkapsel nach den Ansprüchen 12 und 13, wobei das Gewichtsverhältnis von Gelatine zu Glycerin 1 : 0,4–0,6, das Gewichtsverhältnis von Wasser zu Gelatine 1 : 0,7–1,4 beträgt.
15. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 14, wobei das Additiv ein Lichtschutzmittel ist.
16. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 15, wobei das Lichtschutzmittel aus Fe₂O₃, oder TiO₂-Pigmenten ausgewählt wird. 45
17. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 16, wobei das Lichtschutzmittel Fe₂O₃ ist.
18. Weiche Gelkapsel nach Anspruch 17, wobei die Menge von eingesetztem Fe₂O₃ 0,0075–0,075 mg/kg Gelatine beträgt. 50

- Leerseite -